

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE 984

Année 1967

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claudine LORRAIN

Née le 24 septembre 1939 à Dammartin-en-Goele (77)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE SYNDROME DE RUBINSTEIN ET TAYBI.

Président : Monsieur JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1967

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claudine LORRAIN

Née le 24 septembre 1939 à Dammartin-en-Goele (77)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE SYNDROME DE RUBINSTEIN ET TAYBI.

Président : Monsieur JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0020

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	N...
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A ma Soeur

A ma Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Il m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En témoignage de ma très respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LAMY

Il a bien voulu me confier le sujet
de cette thèse.

Je lui exprime ici mes sincères
remerciements et ma très respectueuse
admiration.

A Melle le Docteur M.L JAMMET

qui m'a conseillé dans la réalisation
de cet ouvrage.

En témoignage de ma très vive
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur AJJAN

qui m'a aidée à la réalisation
de cette thèse.

Je lui exprime ici mes sincères
remerciements.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Messieurs SICARD

BUGE

BROCARD

MANDE

LAMY

TURPIN

JULIEN-MARIE

BRISAUD

LAPLANE

En témoignage de ma très respectueuse
reconnaissance.

PLAN DE L'OUVRAGE

- I - Introduction
- II - Historique
- III - Observation clinique (Service du Pr LAMY - Clinique de génétique des Enfants Malades).
- IV - Etudes des différentes observations publiées
Diagnostic positif de la Maladie
- V - Diagnostic différentiel
- VI - Diagnostic étiologique et étude génétique
- VII - Traitement
- VIII - Conclusions

I N T R O D U C T I O N

En juin 1966 un enfant de 9 ans atteint :

- d'anomalies faciales
- de malformations des mains et des pieds
- d'un important retard psycho-moteur

a été hospitalisé dans le Service du Professeur M. LAMY à la "clinique de génétique" des "Enfants Malades".

Le diagnostic de "Syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI" a été porté et nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous remercions Mr. le Pr LAMY et Melle M.L. JAMMET de nous avoir confié ce travail.

H I S T O R I Q U E

EN 1963 : Jack H. RUBINSTEIN et H. TAYBI publient sept observations d'enfants atteints d'anomalies de la face, des mains et des pieds associées à un retard psycho-moteur et à un nanisme.

Ils pensent alors qu'il ne s'agit pas là d'une association fortuite mais d'un syndrome bien particulier qu'ils appellent :

- "Syndrome des doigts et des orteils larges avec anomalies faciales"

("Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome").

EN 1964 : Au Congrès Copenhague ("Congress on the Scientific study of mental retardation"). J.H RUBINSTEIN rapporte 31 cas d'enfants présentant ces différentes anomalies et individualise un syndrome particulier qui prend le nom de :

"SYNDROME DE RUBINSTEIN & TAYBI"

Depuis cette date, d'autres observations de ce syndrome ont été publiées.

Une observation française a été décrite en 1964 par J-C JOB, A. ROSSIER et J. de GRANDPREY.

Le dernier cas publié est un cas canadien (janvier 1967) (G. JELIU et G. SAINT-ROME).

Il existe actuellement 39 cas connus de ce syndrome auxquels nous pouvons rattacher notre observation.

O B S E R V A T I O N C L I N I Q U E

L'enfant H..... Patrick né le 16.7.57, âgé de 9 ans est hospitalisé le 6 juin 1966 à la "Clinique de génétique" de l'Hôpital des "Enfants Malades" pour :

- retard mental -

Patrick est l'enfant unique de parents bien portants non consanguins, sans antécédents pathologiques notables.

Aucune tare génétique n'est connue dans la famille.

A la naissance, la mère de l'enfant est âgée de 27 ans, le père de 29.

La grossesse de la mère a été normale.

Aucun épisode infectieux n'a été noté pendant ce temps et, en dehors des contrôles radiologiques thoraciques habituels, cette jeune femme n'a pas été exposée anormalement aux radiations.

Il n'y a eu aucune prise de médicament pendant la grossesse hormis un thymoleptique en raison d'un épisode dépressif. Les doses n'ont pu être précisées.

L'accouchement a eu lieu à terme.

L'enfant non cyanosé a crié tout de suite.

Le poids de naissance était de 2,970 Kg. et la taille de 49 cm.

Dès ce moment une malformation des pouces est notée.

48 heures après la naissance survient un épisode de détresse respiratoire aigue avec cyanose, tirage et polypnée nécessitant une réanimation de 4 jours.

Au cours des 4 premiers mois, Patrick a de nombreuses otites et autres infections rhino-pharyngées. Il subit une adénoïdectomie à l'âge de 5 mois.

A la fin de la première année, l'entourage de l'enfant constate un retard psycho-moteur qui va se préciser progressivement.

A 2 ans on entreprend des séances de rééducation psychomotrices, mais c'est seulement à 3 ans que l'enfant dira ses premiers mots et à 5 ans qu'il marchera sans appui.

L'examen de l'enfant lors de son entrée dans le service
révèle avant tout un aspect dysmorphique de la face et des extrémités associé à un retard mental très important.

LA DYSMORPHIE FACIALE EST EVIDENTE

- le périmètre cranien est diminué par rapport à la normale - 51 cm - ($N = 53 \text{ cm} \pm 1,1$)
- le visage est triangulaire avec un nez recourbé en bec
- la bouche est petite
- les oreilles sont implantées bas, mal ourlées avec élargissement des pavillons
- il existe un retrognathisme
- Les anomalies oculaires sont nombreuses :
 - . obliquité en bas et en dehors des fentes palpebrales (obliquité dite "antimongoloïde").
 - . hypertélorisme
 - . discète enophtalmie
 - . strabisme convergent
 - . il existe de plus une myopie sévère.
- Il n'y a ni epicanthus, ni ptosis, ni colobome.
- Le fond des yeux est normal
- L'examen de la cavité buccale révèle :
 - . une voute palatine ogivale
 - . les dents sont normales en nombre et en aspect.

A CES ANOMALIES FACIALES S'ASSOCIENT :

- Des malformations des mains :
 - . Les dernières phalanges des doigts sont élargies donnant un aspect "en spatule".
 - . Les pouces, très courts, sont subluxés en dehors.
- Des malformations des pieds :
 - . les orteils sont eux aussi très courts et élargis en spatule à leur extrémité.
- Des anomalies des organes génitaux externes :
 - . Il existe une hypoplasie génitale et un défaut de migration des deux testicules qui ne sont pas perçus dans les bourses.
- On peut noter aussi une obésité particulière prédominant à la partie inférieure du tronc et un écartement anormalement grand des deux mamelons.
- La musculature est peu développée et il existe une hyperlaxité ligamentaire.

LE RESTE DE L'EXAMEN CLINIQUE EST NORMAL, en particulier :

- L'examen neurologique :
 - . les réflexes ostéo-tendineux sont normaux
 - . les réflexes cutanés plantaires sont en flexion
 - . la sensibilité superficielle et profonde est normale

- L'examen cardio-vasculaire ne révèle pas d'anomalies :
 - . les bruits du coeur ne sont pas modifiés, il n'existe pas de souffle cardiaque.
 - . les pouls périphériques sont tous bien perçus
 - . la tension artérielle est normale.

LE DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL de l'enfant est à la limite inférieure de la normale :

- . taille = 1,20 m ($N = 129,7 \pm 4,9$)
- . poids = 24,500 Kg ($N = 26,4 \pm 3,6$)

LE DEVELOPPEMENT PSYCHIQUE est en revanche très nettement insuffisant :

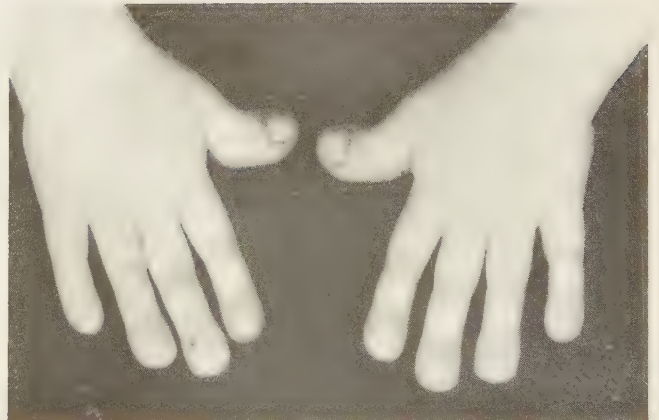
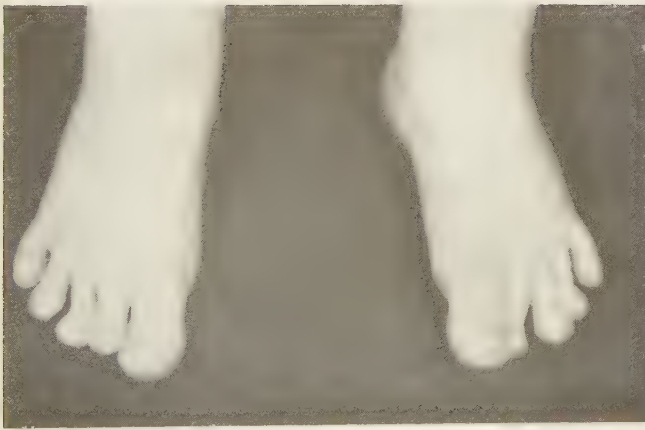
- . l'enfant est très hostile à l'entourage
- . son langage est très pauvre
- . il ne mange pas seul
- . il n'est pas propre

Les résultats des tests de développement psycho-moteur sont les suivants :

"Enfant très opposant. Sa compréhension et son attention sont nulles. L'enfant ne répond jamais à une question. Il a un langage automatique, enregistré, sans rapport avec la situation.

Les résultats du test le situent à un âge inférieur à 2 ans.

Soit un quotient intellectuel de 20-25".



LEGENDE DES PHOTOGRAPHIES

- Photographies de la face on note :

- . l'obliquité en bas et en dehors des fentes palpebrales
- . le retrognathisme
- . l'implantation basse des oreilles
- . l'anomalie de forme du nez.

- Photographies des mains et des pieds :

- . Noter l'élargissement en spatule des pouces et des gros orteils

=====

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Nous décrirons en premier lieu les anomalies radiologiques, électriques et dermatoglyphiques car ce sont elles qui dominent le tableau et nous regrouperons ensuite les principaux examens biologiques.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

- L'âge osseux est de 7 ans (âge réel = 9 ans)
- Les radiographies du crâne ne révèlent pas d'anomalies.
 - . L'incidence de Hirtz permet d'analyser les contours du trou occipital qui sont normaux
 - . La radiographie de la selle turcique est normale.
- Les radiographies des mains
 - . Révèlent un élargissement des phalanges distales des doigts, élargissement qui prédomine sur les pouces avec une subluxation externe de ceux-ci.
 - . Il n'existe pas de duplication des phalanges ni des métacarpiens.
- Les radiographies des pieds
 - . Montrent elles aussi un élargissement des phalanges distales des orteils.
 - . Il n'existe pas non plus de duplication des phalanges ou des métatarsiens.
- Les radiographies du bassin
 - . Révèlent une hypoplasie des os du bassin (ailes iliaques en particulier).
- Les vertèbres
 - . sont de forme et de nombre normaux.

- Les radiographies des membres
 - . Révèlent une absence bilatérale de rotules.
- Une urographie intraveineuse
 - demandée systématiquement pour rechercher une malformation de l'appareil urinaire donne des images normales.
- L'encéphalographie gazeuse (Pr Lefebvre)
 - permet de mettre en évidence l'existence d'une agénésie du corps calleux avec ascension du 3ème ventricule entre les ventricules latéraux - Ecartement des cornes frontales et des corps des ventricules latéraux.
 - Il existe de l'air sous dural sous la tente du cervelet autour du dorsum sellae et de l'hémisphère gauche.

PARMI LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRATIQUES

- L'examen du fond des yeux a montré des papilles de coloration normale.
 - Il n'existe pas de signes de dégénérescence tapeto-rétinienne.
 - Les cristallins sont transparents.
- L'électro-encéphalogramme
 - a montré un tracé trop lent pour l'âge de l'enfant sans signes en foyer ni anomalies particulières.
- L'étude du caryotype
 - est normal (44 autosomes + XY)
 - Signalons qu'un caryotype effectué chez la mère est lui aussi normal.
- L'étude des dermatoglyphes
 - a révélé les anomalies suivantes :
 - . main gauche :
 - présence de tourbillons et de figures anormales sur l'éminence thenar.

- . main droite :
il n'y a pas d'anomalies des dermatoglyphes palmaires et digitaux.
- . dermatoglyphes plantaires :
il existe un pli profond entre le gros orteil et le le 2ème doigt.

LES DONNEES DES EXAMENS BIOLOGIQUES ont été les suivantes :

- . Calcémie : 99 mg o/oo
- . Phosphorémie : 44 mg o/oo
- . Phosphatases alcalines : 8,5 unités king-Armstrong
- . Calciurie - Phosphaturie normaux
- . Uricémie : 3 mg o/oo
- . Urée sanguine : 0,30 g o/oo
- . Electrophorèse des protides : normale
- . Transaminases : SGOT = 9 unités Frankel
SGPT = 5 " "
- . Taux des mucopolysaccharides urinaires : 2 mg o/oo
- . Dosages enzymatiques (Pr G. Schapira) normaux
 - . Pyruvate-kinase : 55 unités
 - . Glucose 6 phosphate deshydrogénase :
200 unités
 - . Créatine phospho-kinase sérique :
11,6 unités
- . Biopsie musculaire : pas d'anomalies
- . Chromatographie des acides aminés urinaires et sanguins normale
- . Clearance de la créatinine normale
- . Dosage des 17 céto stéroïdes urinaires (1,7 mg/24 h.) normal
- . Dosage des 17 hydroxystéroïdes urinaires (3,3 mg/24 h.) normal

EN CONCLUSION

A l'examen de cet enfant on constate :

- des anomalies cranio-phaciales avec :
 - . un nez recourbé en forme de bec
 - . des malformations oculaires
 - . une voute palatine ogivale
 - . une microcéphalie
- un élargissement des extrémités distales des doigts et des orteils visible cliniquement et confirmé par les radiographies.
- un retard mental important
- un retard staturo-pondéral discret

Ces anomalies sont celles qui, nous l'avons vu, ont été décrites par J.H RUBINSTEIN et H. TAYBI sous le nom de :

"Syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI"

A partir des différents cas publiés dans la littérature médicale nous avons pu étudier la fréquence des anomalies signalées ainsi que leur association possible à d'autres malformations.

=====

ETUDE DES DIFFERENTS CAS PUBLIES

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE

PLAN

Nous étudierons tout d'abord la fréquence des quatre éléments essentiels du syndrome, à savoir :

- les anomalies faciales
- les malformations des extrémités
- le retard psycho-moteur
- le retard staturo-pondéral.

Nous envisagerons ensuite les possibilités d'association à d'autres malformations : cardiaques, rénales, génitales, en particulier, avant d'aborder le chapitre des examens radiologiques, biologiques, et de l'enquête génétique.

LES ANOMALIES CRANIO-FACIALES

- La diminution du périmètre crânien est signalée dans 37 cas

- . dans 17 cas elle est supérieure à 2 écarts types
- . dans 10 cas elle se situe entre la première et la deuxième déviation standard
- . elle existe, mais non chiffrée, dans 10 cas
- . dans 2 cas seulement elle n'est pas signalée.

Cette microcéphalie semble donc un élément constant du syndrome. Elle existait on l'a vu, chez notre malade.

- Les anomalies oculaires sont constantes elles aussi.

Elles ont été retrouvées dans tous les cas étudiés.

- . L'obliquité en bas et en dehors des fentes palpebrales (obliquité dite antimongoloïde) est la plus fréquente des anomalies oculaires.

Nous l'avons retrouvée dans 34 cas. Elle n'était pas signalée dans 5 cas.

- . Le strabisme est fréquent.

Il a été signalé chez 24 malades. Il s'agit d'un strabisme externe ou interne sans prédominance de l'une ou l'autre anomalie.

- . Un épicanthus est noté dans 17 cas

- . Les erreurs de réfraction ont été retrouvées chez 15 malades, à type de myopie (+ notre malade), d'hypermetropie ou d'astigmatisme sans prédominance particulière d'une de ces anomalies.

- D'autres malformations oculaires sont signalées mais moins fréquentes :

- . ectropion : 10 cas
- . hypertelorisme : 6 cas (XI¹⁻⁴ - VI⁴ - IX - V - IV)
- . colobome : 3 cas (XIV¹² - XI⁵ - VI¹)

- . nystagmus : 3 cas (XI⁴⁻⁵ - IV)
- . cataracte (XI⁴ - VI⁶ - XII)
- . atrophie optique (XI³ - XII)
- . enophthalmie (XI¹⁻² - X²)
- . dans un cas, obstruction d'un canal lacrymal (XIV⁹)
- . dans un cas, l'examen du fond des yeux a révélé une chorio-rétinite (IX)

- Parmi les autres anomalies faciales :

- Les anomalies de forme du nez sont les plus fréquentes (retrouvées chez 35 malades)
 - . Le plus souvent (15 cas) le nez est long et recourbé à son extrémité en forme de bec donnant un profil d'oiseau.
Cette anomalie existe chez notre malade
 - . Ailleurs il est simplement long et fin (15 cas) ou élargi à sa base (5 cas).
- Les anomalies des oreilles sont souvent minimes mais existent chez 26 malades
 - Les oreilles sont basses, en situation postérieure et mal ourlées.
- Un retrognathisme a été noté dans 8 cas (XI⁷ - I²⁻³⁻⁴⁻⁵ VII - V - IV)
 - Il était associé dans un cas à une bouche très petite et un menton triangulaire (V)
 - Cette anomalie est très nette chez notre malade.
- Des anomalies de forme du front qui est haut et bombé ont été signalées dans 10 cas.

- L'examen de la cavité buccale met en évidence une anomalie pratiquement constante :

- . le palais ogival :

 - il est retrouvé chez 37 malades

 - Dans 2 cas seulement ($X^2 - II$) il n'est pas signalé

- . dans 8 cas les dents étaient anormales

 - ($XI^{3-5-7} - III - VI^{1-2} - IV - VIII$)

 - . dents petites et jaunes

 - . caries

 - . anomalies de nombre et d'implantation

 - . retard d'apparition

- . enfin une luvette bifide ou large est notée dans 3 cas

 - ($XI^4 - I^1 - X^1$)

PRINCIPALES ANOMALIES DE LA FACE

Tableau récapitulatif sur 39 cas publiés

	PRESENT	ABSENT (précisé)	NON SIGNALÉ PAR L'AUTEUR	CAS FAISANT L'OBJET DE CETTE THESE
Microcranie	37	-	2	+
Palais ogival	37	-	2	+
Anomalies de forme du nez	35	-	4	+
Retrognathisme	8	-	31	+
Anomalies oculaires	39	-	-	+
. fente anti- mongoloïde	34	-	5	+
. strabisme	24	11	4	+
. epicanthus	17	16	6	-
. erreur de réfraction	15	11	13	+
. hypertelorisme	6	-	33	-
. ptosis	6	27	6	-
. colobome	3	36	-	-
. nystagmus	3	36	-	-
. atrophie optique	2	37	-	-
Anomalies des oreilles	26	3	10	+
Anomalies dentaires	8	-	31	-

Il ressort donc de ce tableau que les anomalies de la face les plus fréquemment rencontrées dans ce syndrome sont :

- la microcéphalie
- les anomalies oculaires en particulier l'obliquité anti-mongoloïde des fentes palpebrales
- la forme ogivale du palais
- les anomalies de forme du nez (le plus souvent en "bec" donnant au malade un profil d'oiseau)

Ces quatre malformations sont pratiquement constantes.

Les anomalies des oreilles, le retrognathisme et les mal-façons dentaires sont beaucoup moins fréquentes.

AUX ANOMALIES FACIALES S'ASSOCIENT DE FACON CONSTANTE DES MALFORMATIONS DES MAINS ET DES PIEDS

- Les pouces et les gros orteils sont élargis au niveau de leur extrémité distale et prennent un aspect en "spatule".

Cette anomalie est constante, retrouvée dans les 39 cas, et nécessaire au diagnostic de la maladie.

- D'autres anomalies des mains peuvent se voir :
 - . élargissement de l'extrémité distale de tous les doigts de la main et non seulement du pouce (23 cas)
 - . subluxation externe des pouces : 3 cas (XI ³⁻⁵⁻⁷)
 - . pouces inopposables aux autres doigts : 5 cas (I ¹⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶)
 - . palmure des doigts de la main (XI ² - IX - IV)
 - . clinodactylie : 3 cas (VI ⁴ - IX - VIII)
 - . anomalies portant sur les ongles
 - . ongles plats ou en cupule (X ¹ -IV- XI ⁵)
 - . onyxis récidivant (I ¹⁻²⁻⁶)

- Les malformations portant sur les pieds en dehors du gros orteil "spatulé" sont les suivantes :

- . orteils très longs (7 cas)
- . doigts surnuméraire (VI¹ - XI⁷)
- . syndactylie (VI⁶)
- . clinodactylie ou anomalie d'implantation (VI³⁻⁴⁻⁵ - VIII)
- . anomalies diverses à type de :
 - . pieds plats (XI² - X - III - IV)
 - . pied bot (XI⁴)
 - . pied en pronation (I¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵ - VII - V)

Ces anomalies associées à des malformations des hanches (coxa valga V) peuvent rendre la démarche anormale (17 cas). Dans 9 cas l'enfant était raide, le tronc déjeté en avant, avec élargissement du polygone de sustentation (XIV¹¹⁻¹² - I¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵ - VII - II - VIII)

Anomalies faciales, malformations des extrémités en particulier des pouces et gros orteils constituent deux éléments essentiels de ce syndrome. Il s'y associe de façon constante deux autres anomalies :

1) - Le retard psycho-moteur

Il est retrouvé dans tous les cas étudiés.

Il est en général très important puisque :

- . dans 21 cas le quotient intellectuel est inférieur à 50
- . dans 9 cas il est inférieur à 30
(XI³ - XIV⁹⁻¹¹⁻¹³ - I³⁻⁴⁻⁶ - VI¹ - VII)
- . dans 9 cas seulement il est supérieur ou égal à 50 (XI⁵ - XIV⁸⁻¹⁰ - X¹ - VI⁵⁻⁶⁻⁹ - II - V)

Les principales fonctions motrices se développent tardivement. La station assise n'est possible le plus souvent que vers 2 ou 3 ans et la marche vers 5 ans ou plus.

- Les troubles du langage sont fréquents. Ils étaient particulièrement nets dans le cas VII où il existait un défaut de langage verbal responsable pour une grande part du QI à 24.

Chez notre malade le langage est très pauvre et stéréotypé, la plupart des réponses obtenues étant le fait du hasard.

- Les troubles de la sociabilité ont été signalés dans 9 cas, avec agitation et hostilité à l'égard de l'entourage. Cette attitude a été notée chez notre malade.

2) - Le retard staturo-pondéral

est retrouvé dans 37 cas.

- . dans 14 cas le retard est supérieur à 2 écarts types
 - . dans 17 cas il se situe entre la 1ère et la 2ème déviation.
 - . il s'associe dans 29 cas à un retard d'âge osseux
 - . dans 2 cas le développement est normal
- Notre malade se situe, on l'a vu, à la limite inférieure de la normale.

En résumé, nous pouvons dire, que les éléments essentiels du syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI, éléments pratiquement constants sont :

- . les anomalies faciales
- . les anomalies des extrémités
- . le retard psycho-moteur
- . le retard staturo-pondéral

D'AUTRES MALFORMATIONS, VISCERALES EN PARTICULIER, PEUVENT
S'INTEGRER DANS CE SYNDROME

- L'ectopie testiculaire est fréquente
(13 cas sur 18 garçons étudiés : XI²⁻³⁻⁶⁻⁷ - XIV⁹⁻¹³
I¹⁻²⁻³ - X - VI¹⁻³ - II)
- des anomalies cardio-vasculaires sont retrouvées chez
19 malades
 - . dans 14 cas il s'agissait en fait d'un souffle
systolique anorganique
 - . dans 4 cas, persistance du canal artériel
(XIV⁸ - I¹ - VI⁵ - III)
 - . dans 1 cas (I²) une vérification anatomique a pu
être faite. Elle a révélé l'existence d'une fibro-
élastose de l'endocarde.
- des malformations rénales ont été notées dans 8 cas
(l'urographie intraveineuse permettant de les mettre en
évidence a été pratiquée chez 10 malades). Les anomalies
rénales semblent donc assez fréquentes. Elles se répartis-
sent ainsi :
 - . absence de rein droit (XIV⁹)
 - . duplication de chaque rein (I⁴)
 - . dilatation d'un uretère (VI²)
 - . Hydronéphrose bilatérale avec anomalie d'implantation
des uretères (VIII)
 - . infections urinaires répétées et diverticule vésical
(XIV¹²)
 - . pyélonéphrite (XIV¹⁰)
 - . Anomalie de forme de la vessie (étirée vers l'ombilic)
 - . lithiase uretérale avec rein droit exclu ayant conduit
à la néphrectomie (V)

EN DEHORS DE CES MALFORMATIONS VISCERALES ON PEUT NOTER :

- des mamelles surnuméraires ($X^2 - VI^2 - VII$)
- une obésité de type gynoïde ($VII - V$)
- un hirsutisme (11 cas)
- des anomalies cutanées (16 cas)
 - . noevus du front ou de la nuque
 - . angiomes ou telangectasie
 - . sinus pilonidal

L'EXAMEN NEUROLOGIQUE EST TOUJOURS PAUVRE

Tout au plus peut-on noter une hypotonie et une hyperlaxité ligamentaire (13 cas)

EXAMENS RADIOLOGIQUES

LES RADIOGRAPHIES DES MAINS ET DES PIEDS

montrent une anomalie importante :

- . l'élargissement en houppe de la phalange distale du pouce et du gros orteil. Cette malformation a été retrouvée dans les 39 cas étudiés.
- . Cette anomalie peut intéresser toutes les phalanges distales (23 cas) et s'associer à une subluxation des pouces (XI^{3-5-7})
- . On peut aussi noter des duplications totales ou partielles des phalanges, des métacarpiens, ou des metatarsiens.
 - . duplication d'une phalange du pouce (XIV^{13-9})
 - . duplication d'une phalange du pied ($XI^{3-5} - I^4 - VI^1$)

- . duplication d'un métacarpien ou d'un métatarsien (XI⁷ VI⁵)
- . Notons aussi dans le cas V une brièveté particulière des os du carpe non signalée par ailleurs.

LES RADIOGRAPHIES DU CRANE

En dehors de la microcéphalie révèlent peu d'anomalies caractéristiques :

- . Elargissement des sutures (XI⁴)
- . Plagiocephalie (XI¹ - XI³⁻⁴)
- . Empreintes digitiformes importantes (IX)
- . Anomalie de forme de la selle turcique qui est profonde (XI⁵)
- . Proéminence du foramen magnum (XI¹⁻²⁻³⁻⁶ - XIV⁸⁻⁹⁻¹³)
- . Absence de sinus frontaux après 10 ans (I³⁻⁵⁻⁶)

L'ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE

a été étudiée chez 2 malades.

- . Dans un cas (XIV⁹) elle a révélé une atrophie corticale
- . Dans un cas (IV) elle était normale
- . Une vérification anatomique (I²) a mis en évidence une agénésie du corps calleux

Rappelons que chez notre malade l'encéphalographie gazeuse a permis de mettre en évidence la même anomalie.

RADIOGRAPHIE DU BASSIN

- . Notons un cas (III) où elle a montré une hypoplasie des ailes iliaques (anomalie retrouvée chez notre malade).
- . Un cas où il existait une coxa valga (V)

DES ANOMALIES STERNALES OU COSTALES

ont été retrouvées chez 10 malades.

- . Modification de la forme du thorax : très bombé dans le sens antero-postérieur ou au contraire déprimé (XI⁶⁻⁷)
I¹⁻³⁻⁴)
- . fusion de la 1ère et de la 2ème côte (XI¹)
- . insertion directe de la 3ème côte sur le sternum (XI⁴)
- . les autres anomalies ne sont pas précisées.

LES ANOMALIES VERTEBRALES

peuvent se voir

- . spina bifida avec myelo meningocele (XIV⁹)
- . scoliose (I³⁻⁵⁻⁶)
- . Absence de fermeture de l'arc de C4 (XI²⁻³ - VI⁵)
- . existence d'une 6ème vertèbre lombaire (I¹)

Nous ne ferons que rappeler ici les anomalies de l'urographie intra-veineuse déjà citées.

LES ELECTRO ENCEPHALOGRAMMES

ont été modifiés chez 16 malades, ils étaient anormalement lents avec des ondes de faible amplitude mais sans anomalies caractéristiques

TABLEAU DES PRINCIPALES ANOMALIES RADIOLOGIQUES

(sur 39 observations)

	PRESENTES	ABSENTES	CAS FAISANT L'OBJET DE CETTE THESE
• Elargissement en houppe de l'extrémité distale de la phalange du pouce et gros orteil	39	0	+
• Elargissement de toutes les phalanges distales	23	16	+
• Duplication de phalanges, de métaœarpiens ou métatarsiens	8	31	-
• Anomalies : - sternales) - costales (18 - vertébrales)		21	-
• Grand trou occipital	7	32	-
• Encéphalographie gazeuse perturbée	2	Examen prati- qué chez 3 malades	+
• Urographie intraveineuse anormale	8	Examen prati- qué chez 10 malades	-

PRINCIPAUX EXAMENS BIOLOGIQUES

- Bilan phospho calcique
 - Etude du liquide céphalo-rachidien
 - Bilans rénaux
 - Dosage du cholestérol
 - Chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires
 - Electrophorèse des protéides plasmatiques
- sont normaux dans tous les cas.

ETUDE GENETIQUE

Les caryotypes

étudiés chez tous les malades ont tous été normaux

Le "sexe chromatinien" correspondait au sexe apparent du sujet dans tous les cas

L'étude des dermatoglyphes

est particulièrement intéressante

- en dehors du pli palmaire transverse retrouvé chez 7 malades (XI²⁻⁵⁻⁶ - I²⁻⁴⁻⁶ - VI⁴)
- dans 4 cas où une étude plus complète a été faite, les dermatoglyphes palmaires se sont révélés anormaux (IV - X¹⁻² - III)

Il en est de même, nous l'avons vu, pour notre petit malade

- dans les 4 cas étudiés se dessinaient des figures anormales sur les éminences hypothenars
 - . dans 1 cas (III) :
 - tourbillon à droite
 - boucle simple à gauche

- . dans 2 cas (IV - X²)
 - boucle radiale sur les 2 éminences
 - hypothénars
 - . dans 1 cas (X¹) boucle cubitale à droite
- notre malade présentait lui aussi des figures anormales sur une éminence Thenar
- Les dermatoglyphes plantaires ont été étudiés dans 2 cas (III - IV)
- Dans les 2 cas il existait des boucles péronières sur les gros orteils et des formations thenariennes plantaires.
- Ces faits n'ont pas été retrouvés chez notre malade.
- Signalons enfin que dans 1 cas (IV) les dermatoglyphes étudiés chez les parents se sont révélés anormaux
- . boucle hypothénarienne à ouverture radiale à gauche chez le père
 - . arches à concavité radiale au niveau des 2 éminences hypothénars chez la mère.

ETUDE DES DERMATOGLYPHES

Nous complétons avec le cas présenté dans cette thèse le tableau suivant emprunté à SAINT-ROME G. et JELUI G.

	JELUI G. et ST-ROME G.	ROBINSON G. MILLER C. (2 cas)		JANCAR	CAS DECRIT DANS CETTE THESE
-Pli palmaire trans- verse	-	-	-	-	-
-Triradius axial en position proximale T	+	+	+	+	+
-Aspects figuratifs hypothenariens	+	+	+	+	-
-Formations thenariennes palmaires	-	+	+	-	+
-Boucle distale au niveau du 4ème espace interdigital	+	+	-	+	-
-Formations thenariennes plantaires	+	?	?	+	-
-Boucle peronière sur les gros orteils	+	?	?	+	-

PARMI LES ANTECEDENTS DE CES MALADES

- Dans tous les cas l'accouchement a été normal et le cri immédiat.
- Il faut noter la particulière fréquence :
 - . des "détresses respiratoires" néo natales signalées dans 27 cas
 - . des infections pulmonaires récidivantes (30 cas) (pneumopathies - bronchites)
 - . des infections de la shère rhino-pharyngées (sinusites - otites)

Dans aucun cas la cause de ces infections répétées n'a pu être élucidée.

- Les accidents allergiques sont signalés dans 8 cas :
 - . asthme (XI ¹)
 - . urticaire - eczéma (XI ¹⁻²⁻³⁻⁵)
 - . rhinites allergiques (XI ¹⁻³⁻⁶)
- Enfin, des convulsions dans l'enfance ont été signalées mais semblaient coïncider à chaque fois avec un épisode infectieux fébrile (XI ³⁻⁴ - X ² - VI ³ - IV)

EN CONCLUSION

4 ELEMENTS CONSTANTS PERMETTENT LE DIAGNOSTIC POSITIF DE CE SYNDROME ce sont :

- les anomalies du facies
- les malformations des pouces et des gros orteils
- le retard psycho-moteur souvent important
- le retard staturo-pondéral

LES ANOMALIES VISCERALES ASSOCIEES SONT LE PLUS SOUVENT

- génitales (ectopie testiculaire)
- rénales ou urétérales
- cardiaques

L'AGENESIE DU CORPS CALLEUX a été retrouvée chez 2 malades sur 4 étudiés dans ce sens.

LES CARYOTYPES sont toujours normaux

LES DERMATOGLYPHES se sont révélés perturbés dans tous les cas où ils ont été étudiés.

=====

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ce syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI doit être différencié d'un grand nombre de dysmorphies faciales dont trois sont essentielles :

- le syndrome de HALLERMANN - STEIFF - FRANÇOIS
- le syndrome de FRANCESCHETTI - ZWALHEN
- le nanisme "à tête d'oiseau" de VIRCHOW et SECKEL

LE SYNDROME DE HALLERMANN - STEIFF - FRANÇOIS associe :

- un nanisme proportionné et harmonieux
- une dysmorphie faciale avec :
 - . microcéphalie et brachycéphalie
 - , aspect particulier du nez, mince, effilé, recourbé en bec
 - . retrognathisme
 - . anomalies des oreilles, basses et mal ourlées
- une hypotrichose (cheveux - cils - sourcils)
- une atrophie cutanée
- des anomalies dentaires constantes et variées avec voûte palatine ogivale
- des signes oculaires, en particulier : microphthalmie bilatérale et cataracte congénitale bilatérale.

- l'arriération mentale n'est ni constante ni fréquente.

Les anomalies faciales sont donc assez proches de celles observées dans le syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI mais dans cette dernière affection :

- il existe une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales qui est constante
- il n'y a pas d'hypotrichose ni d'atrophie cutanée
- la microphthalmie et la cataracte sont peu fréquentes
- le retard psycho-moteur est beaucoup plus important et constant
- surtout, les anomalies des mains et des pieds associées sont très caractéristiques et n'existent pas dans le syndrome de "HALLERMANN - STEIFF - FRANÇOIS"

LA DYSOSTOSE MANDIBULO-FACIALE DE FRANCESCHETTI - ZWALHEN comporte :

- une dysmorphie faciale avec :
 - . hypoplasie des os de la face (malaire et maxillaire inférieur)
 - . macrostomie
 - . voûte palatine ogivale et anomalies dentaires
- des anomalies oculaires
 - . obliquité des fentes palpébrales en bas et en dehors
 - . colobome dans la portion externe de la paupière inférieure
- anomalies auditives
 - . aplasie ou atrésie du conduit auditif externe
 - . surdité de transmission dans la plupart des cas
 - . malformations des pavillons des oreilles

Nous ne retrouvons pas ici :

- . le nanisme et le retard mental
 - . les malformations digitales
- du syndrome de "RUBINSTEIN - TAYBI"

LE NANISME "A TETE D'OISEAU" DE VIRCHOW et SECKEL comprend :

- une dysmorphie faciale se rapprochant de celle observée dans le syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI avec :
 - . microcéphalie
 - . micrognathie
 - . nez long et effilé
- des anomalies oculaires
 - . microphthalmie
 - . hyper ou hypotelorisme
 - . myopie - strabisme
- un retard mental important en relation avec une atrophie corticale
- un retard staturo-pondéral
- des malformations viscérales diverses

Mais nous ne retrouvons pas ici :

- l'obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales
- surtout, les anomalies digitales qui sont constantes dans le syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI

D'AUTRES DYSMORPHIES FACIALES ASSOCIEES A UN RETARD PSYCHO-MOTEUR
OU STATURO-PONDERAL POURRAIENT ETRE DISCUTEES

- LE SYNDROME DE LAURENCE - MOON - BIELD - BARDET

- . mais ici le retard psycho-moteur est associé :
 - . à une polydactylie ou à une syndactylie
 - . à des troubles endocriniens (hypoplasie testiculaire)
 - . à des anomalies oculaires (chorio-rétinite pigmentaire)

- LE SYNDROME DE COCKAYNE ASSOCIE

- . une dysmorphie faciale (microcrânie et facies vieillot)
- . une surdi-mutité
- . une rétinite pigmentaire avec cécité
- . un nanisme et un retard mental

On ne retrouve donc pas ici les éléments constants du syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI

- L'ACROCEPHALO-SYNDACTYLIE d'APERT comporte :

- . un retard mental
- . des anomalies faciales :
 - . palais ogival
 - . nez en crochet
 - . hypertelorisme
 - . exophtalmie
- . des anomalies des extrémités :
 - . mais il s'agit ici de syndactylie et non d'élargissement en houppe des phalanges
- . une fermeture prématurée des sutures craniennes que nous ne retrouvons pas ici.

- LA DYSOSTOSE CLEIDO-CRANIENNE DE PIERRE MARIE & SAINTON
associe :

- . une dysmorphie faciale avec élargissement des sutures craniennes et persistance de l'ouverture de la fontanelle
- . une voûte palatine ogivale
- . des modifications des dernières phalanges des mains et des pieds : mais ici on a une aplasie totale ou partielle des clavicules et des anomalies de la région ischio-pubienne qui sont associées.
- . la maladie se transmet selon le mode autosomique dominant

- LA PROGERIA OU SYNDROME DE HUTCHINSON - GILFORD associe

- . un nanisme et
 - . une dysmorphie faciale avec
 - . facies vieillot
 - . calvitie
 - . saillie des veines épicraniennes
 - . les clichés du squelette révèlent une ostéoporose

- LA DYSOSTOSE CRANIO FACIALE DE CROUZON est très différente avec sa dysmorphie cranio faciale particulière (voûte crânienne déformée en "chapeau de clown", nez en crochet, exophtalmie, prognathisme)

- LE SYNDROME D'ELLIS VAN CREVELD comprend

- . une polydactylie aux mains et aux pieds
- . des déformations osseuses pseudo-achondroplasiques
- . des malformations cardiaques
- . une dysplasie ectodermique
- . un retard mental

EN CONCLUSION

Si un grand nombre de maladies reproduisent des dysmorphies se rapprochant de celles du syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI aucune n'associe à la fois :

- . la dysmorphie faciale
- . le retard mental
- . les anomalies des pouces et des gros orteils

Ce syndrome apparaît donc comme bien individualisé cliniquement.

Son étiologie par contre, reste encore imprécisée.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique de ce syndrome sera discuté en étudiant la possibilité :

- 1/ - d'une embryopathie
- 2/ - d'une aberration chromosomique
- 3/ - d'une anomalie "génique"

1/ - LES EMBRYOPATHIES

Désignent des troubles du développement embryonnaire secondaires à l'action d'un agent extérieur à l'embryon.

Nous savons que les 3 causes essentielles sont :

- une maladie virale de la mère pendant la grossesse
- l'absorption d'une substance toxique médicamenteuse ou autre au cours de la grossesse
- une exposition importante aux radiations (rayons X - explosions atomiques)

Une embryopathie pouvait être discutée dans ce syndrome devant l'association des dysmorphies, des malformations viscérales parfois associées et des lésions du système nerveux central.

Mais :

- nous n'avons noté que 2 cas (XI⁵ - VI⁴) de rubéole maternelle au cours du 1er trimestre de la grossesse ce qui est une proportion faible par rapport au nombre de cas étudiés
- dans aucune observation nous n'avons trouvé la notion d'absorption de substance toxique
- aucun auteur n'a fait mention d'une exposition anormale aux radiations au cours des grossesses.

Nous ne pouvons donc retenir aucun argument en faveur d'une embryopathie.

2/ - ENCEPHALOPATHIE DUE A UNE ABERRATION CHROMOSOMIQUE

Les aberrations chromosomiques sont des "accidents" qui aboutissent à une anomalie du nombre, de la structure de certains chromosomes.

- Les anomalies de nombre des chromosomes peuvent porter sur :
 - . les autosomes (Ex : trisomies autosomiques 21)
 - . les chromosomes sexuels
- Les anomalies de structure peuvent se traduire par
 - . des translocations
 - . des inversions de segments
 - . des délétions, des aspects en anneau etc....

Nous n'avons vu signaler aucune de ces anomalies.

Les caryotypes ont été étudiés chez tous les malades et ont tous été normaux

Le sexe chromatinien correspondait toujours au sexe apparent de l'enfant

Nous n'avons donc aucun argument en faveur d'une maladie due à une aberration chromosomique.

3/ - RESTE L'HYPOTHESE D'UNE ANOMALIE "GENIQUE"

Nous savons que les anomalies génétiques peuvent se transmettre selon 3 modes. Il peut s'agir :

- d'une transmission dominante
- d'une transmission recessive liée au sexe
- d'une transmission autosomique recessive

A - Les lois de la dominance impliquent qu'un sujet taré a obligatoirement un de ses parents atteint (en dehors des exceptions dues à une mutation récente ou liées aux défauts de pénétrance ou d'expressivité d'un gène)

Or, dans toutes nos observations, aucun des parents n'est atteint de la maladie.

Il ne s'agit donc pas d'une tare transmise selon un mode dominant

B - Il ne s'agit pas non plus d'une tare à transmission récessive liée au sexe

En effet, nous savons que dans ce cas la tare est transmise aux garçons par l'intermédiaire de femmes apparemment saines mais heterozygotes pour le gène qui est recessif.

La descendance d'une telle femme est la suivante :

- . la moitié des garçons sont tarés
- . la moitié des garçons sont sains
- . la moitié des filles sont apparemment saines mais porteuses de la tare
- . la moitié des filles sont saines

Les filles tarées sont donc la très grande exception, ne pouvant être que le produit d'un homme taré avec une femme hétérozygote.

Or nous avons trouvé, parmi les observations étudiées, une proportion égale de filles ou de garçons atteints de la maladie

Ce qui exclue donc le mode de transmission recessif lié au sexe.

C - Il reste la possibilité d'une maladie à transmission autosomique recessive

Nous savons que ce mode de transmission implique les conditions suivantes :

- . les parents d'un sujet taré sont d'apparence normale.
Ils sont génotypiquement heterozygotes l'un et l'autre.
- . les sujets des deux sexes sont également atteints
- . dans les fratries comportant des sujets tarés, $1/4$ des individus sont atteints, compte tenu de la loi des grands nombres.
- . Il existe une augmentation du taux de consanguinité entre les parents du sujet taré, ce qui augmente la probabilité pour deux individus d'être heterozygotes pour un même gène.

Or, l'étude des différentes observations du syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI montre :

- . que les parents des enfants atteints sont d'apparence normale
- . que les deux sexes sont également atteints
- . les fratries des sujets tarés sont dans tous les cas étudiés trop pauvres, et les cas trop peu nombreux pour vérifier la proportion du $1/4$ des individus atteints

Nous ne possédons pas assez d'informations précises sur les fratries des enfants atteints pour donner une conclusion statistique générale valable.

- La consanguinité n'a été retrouvée que dans 1 cas (IV) où les parents de l'enfant sont cousins au 2ème degré. Mais il faut noter qu'elle n'a été signalée comme absente que dans 9 observations (non mentionnée dans 30 observations)

EN CONCLUSION

C'est en faveur de ce mode de transmission autosomique récessif que nous avons pu recueillir le plus grand nombre d'arguments et cette dernière hypothèse nous semble la plus probable.

Il s'agit donc peut-être d'une maladie due à une anomalie "génique" se transmettant selon un mode récessif autosomique.

=====

T R A I T E M E N T

TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Il ne peut y avoir de traitement étiologique dans l'état actuel de nos connaissances.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il est variable en fonction des malformations présentées par le malade et de leurs associations possibles.

Si les indications d'un traitement médical (traitement d'une infection urinaire, d'une cardiopathie) ne se discutent pas, le plus grand soin doit être apporté pour poser les indications d'un traitement chirurgical en fonction des avantages apportés au malade, du contexte familial et social.

L'essentiel du traitement reste donc la rééducation psycho-motrice poursuivie régulièrement dans les centres spécialisés qui est seule susceptible de favoriser, dans une certaine mesure, l'insertion sociale de ces malades.

C O N C L U S I O N S

L'étude de 40 observations du syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI nous a permis de mettre en évidence les principales anomalies rencontrées dans cette encéphalopathie.

LE DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE repose essentiellement sur 4 éléments :

- la dysmorphie faciale avec avant tout :
 - . l'obliquité "antimongoloïde" des fentes palpébrales
 - . les anomalies de forme du nez
 - . la microcéphalie
- les malformations des pouces et des gros orteils dont l'extrémité distale est élargie en houppe
- le retard psycho-moteur souvent important
- le retard staturo-pondéral

Il s'agit donc d'un nanisme avec dysmorphie faciale, anomalies des extrémités et retard mental.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL pourrait être discuté avec toutes les encéphalopathies associant dysmorphie faciale et nanisme.

En fait, nous avons vu, que les anomalies très particulières des extrémités observées dans le syndrome de RUBINSTEIN - TAYBI en font une entité clinique bien individualisée.

LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE n'est pas encore possible car :

- ni l'étude des antécédents du malade
- ni les examens paracliniques, biologiques en particulier.
- ni l'enquête génétique

ne permettent une conclusion ferme.

Il existe cependant des raisons de croire qu'il s'agit d'une tare à transmission autosomique récessive.

Quant au traitement, il reste, dans l'état actuel de nos connaissances, très décevant. Il se borne, comme dans toute encéphalopathie d'étiologie indéterminée, à la rééducation psychomotrice.

=====

Vu, le Président de Thèse

M. JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- I - COFFIN G.S - Am. J. Dis. Child.
(Oct. 1964 - 108 - n° 4 - p. 351 - 356
6 cas numérotés de 1 à 6
(I 1-2-3-4-5-6)
- II - CRUA G. - Minerva Ped.
(Janv. 1967 - 19 - n° 3 107)
- III - JANCAR - J. Ment. Defic. Res. (Rubinstein-Taybi's syndrome)
(1965 - 9 - p. 265-270)
- IV - JELUI G. ST-ROME G. - Consulty Union Medic. Canada
(Janv. 1967 - 96 - n° 1 p. 22-29)
- V - JOB J.C ROSSIER A. de GRANDPREY J.
- Le syndrome de Rubinstein-Taybi -
(Ann. Pédiatrie - dec. 1964 - n° 52/12
2 826/p. 246 - 2 830/p.650)
- VI - JOHNSON - J. of Ped. 1966 - 68 - p. 942-951
6 cas numérotés de 1 à 6
- VII - KUSHNICK T.- Amer. J. Dis. of Child.
(Janv. 1966 - 111 - n° 1 p. 95-98)
- VIII - LATUFF H. YAMIN J. & DIAZ QUINTERO
- Arch. Venez. Puériculture
(1965 - 28 p. 97-107)
- IX - PRINCIPI N.- Minerva Ped.
(Juin 1966 - 1B - n° 20 - p.1 037-1 040)
- X - ROBINSON G. C. MILLER J.R COOK
- Amer. J. of Child.
(1966 - 111 - p. 287-290)
2 cas numérotés 1 et 2

- XI - RUBINSTEIN J.H TAYBI H.
 - Broad thumbs and toes and facial abnormalities,
 a possible mental retardation syndrome -
 Amer. D. of Child.
 (1963 - 105 - p. 588-608)
 7 cas numérotés de 1 à 7
- XII - RUBINSTEIN J.H
 - Congrès de Copenhague "On the scientific study of
 mental retardation"
 (1964 - 2 - p. 812-819)
- XIII - SCHWARZ E. and FISH A.
 - "Roentgenographic feature of a new congenital
 displasia"
 Amer. J. Roentgenol. 1960 - 84 - p. 511-517
- XIV - TAYBI H. RUBINSTEIN J.H
 - "Broad thumbs and toes and unusual facial features"
 Amer. J. Roentgen. 1965 - 93 - p. 362-366

Diagnostic différentiel :

- BACH Ch. FAURE C. SCHAEFFER P. & JOLLY J.
 - "La dysostose cleido-cranienne - Etude de 6 observa-
 tions - Association à des manifestations neurolo-
 giques"
 (Ann. Ped. 1966 - 13 - n° 1 p. 67)
- DEBRE R. M. LAMY A. MINKOWSKY GRUMBACH
 - Syndrome d'Ellis Van Creveld chez un NN DCD le
 1er jour -
 (Arch. Fr. Ped. 1952 - 9 - p. 1 055)
- GOOR D. YAACOV ROTEM A. FIELDMAN & H. NEUFELD
 - Ellis Van Creveld syndrome in indentical twins
 (Reprinted from british heart journal)
 (1965 - 7 - p. 797-804)
- HEUYER G. BELTAN M.
 - Maladie de Crouzon à propos de 4 OBS.
 (Sem. Hop. 1955 - 31 - p. 891-899)
- LAMY M. M-L JAMMET P. MAROTEAUX N. AJJAN
 - "Syndrome de Hallermann-Steiff-François"
 (Arch. Fr. Ped. 1965 - 22 - n° 8)

- LUDO VAN BOGAERT & J. HARIGA
 - "Le syndrome de Laurence Moon Bield Bardet"
 - (Jour. Gen. Humaine - 1965 - 10 - p. 347)
- MOEHLIG R.C
 - "Progeria with nanism and congenital cataract
 - in a five years old child"
 - (J. Amer. Med. Association - 1946 - 132 - 640)
- SPARK H.
 - "Syndrome de Cockayne Neill
 - (J. Ped. 1965 - 66 - p. 41)
- THOMAS C.
 - Ed. Springfield 1960
 - "Bud headed dwarfs studies in developmt mental anthrology".

=====



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62